

Essais précoces en cancérologie, éthique et justice

Early trials, ethics and justice in cancer research

V. Gateau^{*}, P. Amiel^{**}

C'est dans le cadre d'un programme de recherche sur l'égalité d'accès aux essais cliniques de cancérologie ("EgaliCan") que le symposium "Essais précoces en cancérologie : quelles définitions, quelle justice ?" s'est tenu au Collège de France le 24 mai dernier (1). Ce symposium avait pour objet de contribuer à la réflexion sur la définition des essais précoces en cancérologie et sur les questions nouvelles de justice et d'éthique qu'ils posent. Ouverte par P. Amiel (institut Gustave-Roussy [IGR], Villejuif) et F. Doz (institut Curie, Paris), les principaux investigateurs de cette recherche, la réunion a donné l'occasion, en préambule, de faire le point sur l'avancement de ce programme qui combine de manière originale des apports des sciences sociales, de l'éthique et de la biomédecine. S. Besle, sociologue (université Paris-Sorbonne et IGR) a montré comment l'analyse des flux d'adressage de patients dans les essais précoces, à laquelle il a procédé à partir des données de l'IGR et de l'institut Curie, permettait de cartographier des "zones grises", parties de territoire où les malades ne sont pas orientés vers les centres d'essais précoces. V. Gateau (institut Curie et Cerses) a présenté une première analyse d'entretiens exploratoires (n = 15) réalisés auprès de malades sollicités pour participer à des essais précoces et qui avaient accepté ou refusé. Cette analyse permet de distinguer 3 catégories de patients, selon leur relation à l'essai : les "compliance", le plus grand nombre (n = 10), qui suivent l'avis de l'oncologue ; les "tactiques" (n = 3), qui prennent conseil, se renseignent et s'efforcent d'optimiser leur choix parmi ce qui leur est proposé ; et les "experts" (n = 2), très informés sur leur maladie et sur les essais, susceptibles de refuser un essai au profit d'un autre qu'ils ont identifié ailleurs, éventuellement à l'étranger, et qui leur paraît meilleur pour eux. Le programme EgaliCan s'apprête à enquêter à l'échelle

* Chercheur affilié à la de la recherche clinique et de l'enseignement, ensemble hospitalier de l'institut Curie ; chercheur associé au centre de recherche Sens Éthique Société, UMR 8137, CNRS/université Paris-Descartes.

** Directeur de l'Unité de recherche en sciences humaines et sociales de l'institut Gustave-Roussy, Villejuif.

nationale sur les caractéristiques sociodémographiques des personnes incluses. Ce programme témoigne de la préoccupation des chercheurs et des pouvoirs publics face à la “nouvelle donne” que les évolutions techniques et scientifiques ont déterminée en la matière.

Les essais précoces en cancérologie : une nouvelle donne

En cancérologie, les essais précoces sont les premiers tests d'administration d'une molécule (ou d'une combinaison de molécules) chez l'être humain, faisant suite aux essais précliniques en laboratoire et/ou sur l'animal. Ils concernent environ 2 500 malades par an, soit moins de 1 % de ceux qui participent à des essais cliniques en France tous les ans. Classiquement, ces essais de phase I non randomisés visent à évaluer la dose maximale tolérée. Ils sont conduits sur un petit nombre de patients (de moins d'une dizaine à une trentaine). Contrairement aux essais dans d'autres pathologies, en raison de la toxicité des molécules testées en cancérologie, il n'y a que peu d'études menées sur des volontaires sains, et les personnes incluses sont essentiellement des malades, généralement en impasse thérapeutique. Le Comité consultatif national d'éthique (CCNE) a rendu, en 2002, un avis assez sévère sur les conditions dans lesquelles sont pratiqués ces essais (2). Il les décrit comme l'occasion par excellence de ce que l'on appelle par ailleurs la “*therapeutic misconception*” (3) : les patients atteints de cancer sollicités sont en phase terminale et espèrent à tort un effet thérapeutique de leur participation à ce qu'ils perçoivent comme un traitement expérimental. Si les essais visés par le CCNE persistent par nécessité, de nouveaux modes d'organisation de la recherche en biomédecine (la recherche translationnelle) et de nouvelles stratégies d'essais bouleversent le paysage et contribuent à brouiller les frontières classiques entre phases d'essais, recherche clinique et soins. La recherche translationnelle – qui a émergé aux États-Unis dans les années 1990 – vise à “faire le pont” plus rapidement “entre les avancées de la recherche fondamentale et le malade” et à dépasser, pour ce faire, “la division entre la recherche et la mise à disposition”, entre recherche fondamentale et appliquée, entre la paillasse et la clinique (4). En cancérologie, les essais au cœur de cette stratégie de recherche sont les essais précoces modernes, c'est-à-dire guidés par la biologie moléculaire et la bio-informatique. Les molécules à l'essai visent des cibles protéiques anormales caractéristiques de tel type moléculaire de tumeur ; elles ont été identifiées comme candidates crédibles par des screening bio-informatiques. On parle

d'essais ciblés – comme on parle de thérapeutiques ciblées pour les traitements de médecine dite “personnalisée” qui utilisent ce type de molécules. Les essais précoces ciblés déterminent une “nouvelle donne” lorsque, au-delà des objectifs d'évaluation de la tolérance et du dosage, il devient possible de vérifier si la molécule atteint sa cible : en s'appuyant sur l'imagerie fonctionnelle, ils permettent de rechercher une réponse au traitement qu'ils peuvent détecter plusieurs semaines avant d'autres indicateurs cliniques tels que la réduction (ou la stabilisation) de la tumeur. De ce point de vue, ces essais de phase I évaluent non seulement la sécurité et le dosage mais aussi l'efficacité (4). Dans la présentation du service d'innovation thérapeutique et d'essais précoces (SITEP) de l'IGR, sur le site Internet de l'établissement, il est ainsi allégué que “l'espoir est réel : à l'issue d'un essai clinique de phase I, la maladie régresse ou se stabilise chez près de 50 % des patients”. Le colloque du Collège de France était organisé autour des enjeux de cette nouvelle donne et de ses conséquences : si les essais précoces sont des voies d'accès pour les malades à l'innovation thérapeutique, comment allouer les places de manière juste ? Quel est l'impact sur la distinction entre soins et recherche, centrale pour l'éthique et pour la réglementation ? Et sur la pratique médicale ? Mais avant tout, quels sont les objets et méthodes véritablement concernés derrière la terminologie flottante en usage à l'heure actuelle (essais précoces, essais précoces modernes, ciblés, essais de phase I, de phase I/II, etc.) ? Une première partie de la manifestation était consacrée à la clarification de la définition des essais précoces, ainsi que des risques et bénéfices qui leur sont associés ; une seconde, aux questions de justice que soulèvent ces essais.

Les essais précoces : définition(s), risques et bénéfices

Les intervenants des centres de cancérologie (Pr F. Doz, institut Curie ; Dr B. Asselain, chef du service de biostatistiques de l'institut Curie et chercheur à l'unité Inserm U 900 ; Dr C. Massard, oncologue médical, SITEP, IGR) ont à la fois pris acte des flottements terminologiques et exprimé un consensus sur l'idée que le cœur des questions nouvelles est posé par ces essais qui ajoutent de fait, en raison de leur construction ciblée, une évaluation de l'efficacité à celle de la toxicité. Le consensus portait également sur l'intérêt des essais précoces ciblés, tant en termes de bénéfices scientifiques que pour les malades inclus

Avancées et risques

Mais les avancées réelles pour les patients, bien que significatives, restent des “petits pas” : 90 % des participants ont une survie sans progression (SSP) inférieure à 3 mois et des toxicités peuvent dégrader la qualité de vie. À une vision purement optimiste des essais précoces, les intervenants ont ainsi opposé une vision réaliste, pointant les bénéfices, mais aussi les enjeux et les risques – médicaux, scientifiques et éthiques – de ces nouveaux modes de recherche. L’un des risques scientifiques est lié à la petite taille des effectifs de patients inclus dans les essais précoces. Avec de très petits groupes, a montré B. Asselain, il y a toujours un risque d’abandonner une molécule efficace ou de poursuivre les essais sur une molécule finalement trop toxique. À un autre niveau, les essais précoces ciblés s’apparentant de plus en plus à des essais de phase II en termes de méthodologie et de bénéfices éventuels pour les malades. On est conduit, a-t-il poursuivi, à interroger la possibilité d’une ouverture de ces essais à un plus grand nombre de patients. Élaborés dans le contexte d’essais visant à tester seulement la toxicité, les critères d’inclusion et de non-inclusion sont probablement trop restrictifs, a confirmé C. Massard.

Des disparités dans le recrutement des malades-sujets

Les enjeux éthiques et scientifiques des modalités d’inclusion des patients ont été particulièrement exposés. C. Massard a identifié plusieurs plans sur lesquels des disparités de recrutement des patients peuvent se produire, conduisant à des différences ou à des inégalités d’accès à l’innovation thérapeutique dont les essais précoces sont susceptibles d’être porteurs. Rejoignant les exposés de S. Besle et d’A. Cambrosio (université Mc Gill, Montréal), C. Massard a rappelé que la distribution géographique des molécules n’est pas uniforme ; elle dépend en pratique de la relation entre investigateurs et industriels, et de la politique des centres de soins en matière de recherche (certains sont volontaristes, d’autres le sont moins). La relation entre oncologues référents et centres d’essais précoces, conditionne largement le fait qu’un patient éligible soit ou non adressé à une équipe d’essais précoces. La relation entre patients et investigateurs, enfin, joue un rôle évident.

Médecine personnalisée : une terminologie ambiguë

La liaison forte entre les essais ciblés et la médecine personnalisée qu’il visent à alimenter et dans le périmètre de laquelle ils s’inscrivent, conduit à interroger, à travers les

ambiguïtés de l'expression "médecine personnalisée", les ambiguïtés de la communication sur les nouveaux essais précoces. Selon F. Doz, qui présentait une critique du terme "médecine personnalisée", le bien-fondé des espoirs thérapeutiques ne doit pas faire oublier le risque qui consiste à faire passer pour des traitements centrés sur la personne "biographique", des thérapeutiques ou des essais qui ciblent en réalité seulement les caractéristiques moléculaires et génétiques de la tumeur dont la personne "biologique" est atteinte. Le risque éthique est alors de conduire les patients à espérer à tort une thérapeutique adaptée à leur personne, ce qui ne serait rien d'autre qu'une nouvelle forme de "*therapeutic misconception*" : une "*personalized misconception*". Il est aussi de masquer par le recours à un vocabulaire compassionnel et valorisant les intérêts économiques qui sont en jeu dans le développement de traitements nouveaux.

Distinguer soins et recherche

Les interventions sur les objets, les méthodes et les organisations ont bien indiqué les questions éthiques posées par le développement de la recherche sur l'être humain. L'exposé de A. Fagot-Largeault (Collège de France, Académie des sciences) leur était consacré en conclusion de la première partie du colloque. La médecine scientifique contemporaine — "*evidence-based*", c'est-à-dire fondée sur les faits et les preuves — s'appuie, comme l'a rappelé A. Fagot-Largeault, sur des procédures de test sur l'homme d'une hypothèse scientifique (portant sur l'efficacité d'une molécule, d'un traitement, etc.) en vue de la *valider* ou de l'*invalidier*. Le bénéfice visé est l'amélioration de nos connaissances. Et il est collectif, alors que c'est l'individu qui porte le poids du risque. Ce qui justifie un encadrement – éthique et juridique – spécifique, distinct de celui de l'activité médicale curative qui vise exclusivement le bénéfice de l'individu malade. Mais, dans de nombreux cas, la recherche est combinée avec des soins, et il peut se produire que les participants retirent un bénéfice thérapeutique de leur participation à l'essai. En pratique, plus les possibilités de traitement curatif sont faibles (VIH-sida avant les trithérapies, certains cancers aujourd'hui), plus le risque est grand que la distinction entre soins et recherche, essentielle pour la protection des sujets de recherche, se trouble ou s'évapore. On a longtemps considéré que lorsque le sujet malade participait sous la protection de son médecin à un essai qui pourrait lui profiter, les contraintes pesant sur les expérimentateurs pouvaient être allégées. La déclaration d'Helsinki, dans sa révision de 2000 à Édimbourg, a tout à fait renversé cette perspective et a réaffirmé l'impératif déontologique de permettre au malade-sujet de bien identifier la situation – soins ou

recherche – à laquelle il participe. Aux questions classiques (distinction entre soins et recherche, information préalable et consentement, etc.), les essais précoces ajoutent des questions plus spécifiques qui touchent aux méthodologies et aux politiques de recherche en matière d'essais précoces : alors que le bénéfice collectif d'une recherche bien faite (quel que soit le résultat pour le sujet) est garanti par le processus de construction des preuves scientifiques, tout semble indiquer que la recherche précoce s'oriente vers une finalité différente qui est plutôt la *découverte* que la preuve. Ces conditions nouvelles amènent-elles à reconsidérer l'équilibre actuel des normes éthiques et des réglementations entre protection des sujets et liberté de participer ? C'est à cette question qu'était consacrée la seconde partie du symposium.

Essais précoces : de la protection à la justice

La réflexion éthique sur la recherche biomédicale a longtemps visé presque exclusivement la protection des sujets contre les atteintes morales (autonomie) et physiques (risque pour la santé). La conception d'arrière-plan est que la recherche médicale est un danger.

L'expérience de la recherche sur le VIH-sida

Mais ce modèle de la protection contre le danger est mis en cause par les malades dans les situations où la participation à la recherche peut être conçue comme une chance ou un bénéfice, soit qu'elle donne accès à l'innovation thérapeutique en train de se faire, soit qu'elle constitue la seule alternative à l'absence de traitement, comme ce fut longtemps le cas pour les malades du VIH-sida. J.P. Fournier (responsable des programmes de l'association Actions Traitements, membre du TRT-5 [Traitements et recherche thérapeutique]) a rappelé que le groupe interassociatif TRT-5 avait été constitué en 1992 pour défendre, notamment, les besoins des malades en matière d'accès aux protocoles dans lesquels se testaient des stratégies thérapeutiques et qui seuls permettaient de bénéficier de molécules possiblement efficaces. La situation conduisait à une opposition forte entre les chercheurs soucieux du respect de la rigueur scientifique (l'essai doit "prouver") et les patients qui demandaient un accès aussi précoce que possible aux molécules. C'est seulement l'arrivée des tri thérapies qui a modifié les enjeux pour les malades et leurs associations : s'assurer de la scientificité des essais, maintenir la vigilance sur les essais industriels et promouvoir l'égalité de l'accès aux soins comme à la recherche sont les mots d'ordre d'aujourd'hui.

Un recrutement plus équitable ou plus représentatif

L'accès aux recherches, ont indiqué les intervenants, est en effet devenu un enjeu de justice. En cancérologie, des malades et des associations commencent de revendiquer un accès juste ou "libre" aux essais cliniques prometteurs ou aux molécules en cours de test lorsque les alternatives thérapeutiques sont épuisées. Ils n'hésitent plus à porter leur revendication sur le terrain judiciaire, comme l'a fait Abigail Alliance aux États-Unis (5). Les autorités de santé américaines (National Institutes of Health [NIH], Food and Drug Administration [FDA]), rappellent les intervenants ont cherché dès 1994 à imposer que le recrutement des essais (publics) soit équilibré et que les personnes défavorisées par leur genre, leurs conditions de vie ou leurs origines ethniques y soient représentées.

Paternalisme et équité

Mais est-il vraiment injuste que certains groupes aient un accès moindre ou nul aux essais précoces ? C'est la question qu'a posée M. Marchman Andersen, philosophe à l'université de Copenhague et au *Danish Cancer Society Research Center*. Sur le plan collectif, le recrutement inégalitaire dans les essais implique un échantillon biaisé qui nuit à la généralisation des résultats : les arguments éthiques et scientifiques se rejoignent. Les mesures d'incitation à la diversité sont-elles légitimes pour autant ? Pas nécessairement, répond M. Marchman Andersen : la pression sur les groupes sociaux habituellement sous-représentés dans les essais (américains) pour qu'ils participent pourrait consister en une forme de paternalisme ; il est difficile d'inciter à la participation et de respecter en même temps le droit personnel et le souhait éventuel – de ne pas participer. La question du paternalisme était au cœur de l'exposé de R. Merrill, également philosophe (*Centro de Estudos Humanísticos da Universidade do Minho*, Portugal), mais dans une perspective différente. Une thèse courante est que le cadre éthique actuel centré sur la protection des intérêts des personnes et, spécialement, des personnes vulnérables – est paternaliste au sens où il décide à la place des personnes de ce qui est bien pour elles. Le paternalisme peut être défendu en termes de justice distributive, par exemple au nom de l'équilibre dans la répartition des risques et bénéfices. Dans le cas des personnes vulnérables qui ne peuvent participer qu'à des essais susceptibles de déboucher sur une amélioration de la santé de personnes dans la même situation qu'elles (enfants, prisonniers, femmes enceintes, etc.) (7), les risques d'une recherche ne sont pas portés par ces personnes pour le bénéfice d'autres groupes sociaux moins vulnérables. Mais, même fondé en ces termes,

le paternalisme, a estimé R. Merrill, reste une position moralement injuste en ce qu'elle nie aux personnes la possibilité d'exercer un choix par elles-mêmes. Or, respecter l'autonomie des personnes, c'est respecter le choix des risques qu'elles estiment elles-mêmes pouvoir prendre. Pour P. Amiel, sociologue et juriste (unité de recherche en sciences humaines et sociales [URSHS] de l'IGR), la part du paternalisme dans l'encadrement juridique et éthique actuel des essais est clairement un frein à la satisfaction des revendications qui se font jour d'un "droit à l'essai".

La participation aux essais : un "droit fondamental" ?

Présentant le cadre de la nouvelle loi "Jardé" relative à "la recherche impliquant la personne humaine", promulguée le 5 mars 2012, P. Amiel relève des évolutions sensibles. En premier lieu, en invoquant la personne humaine, la loi nouvelle se place sous le sceau des droits fondamentaux, qui sont des droits opposables par l'État aux intérêts privés ("droit au respect de la dignité", par exemple). Mais ce sont aussi des droits opposables à l'État par les personnes (le "droit au logement") ou par la communauté internationale (le "droit à un procès dans un délai raisonnable"). Et il ne paraît pas impossible d'argumenter que, dans le cas des essais précoces ciblés – mais pas seulement –, la participation est un droit fondamental. En second lieu, la loi de 2012 opte pour un modèle d'autorisation où les obligations pesant sur les expérimentateurs sont graduées en fonction du risque encouru par les personnes-sujets. Les recherches interventionnelles "qui ne portent pas sur des médicaments et ne comportent que des risques et des contraintes minimales" et les recherches "non interventionnelles" bénéficient d'un régime de contraintes allégées. Cette logique nouvelle de protection graduée consacre le dépassement du "modèle de Nuremberg", qui voit les sujets d'expérimentation – l'époque le justifiait – essentiellement comme des *victimes* potentielles de *bourreaux* éventuels. On s'attache aujourd'hui à publier (INCa et centres) des répertoires d'essais en cancérologie sur le modèle de ce que firent les associations dans le VIH-sida il y a 20 ans, et l'on peut penser que la reconnaissance, par le fait même, d'un droit de savoir débouche naturellement sur celle d'un droit de participer aux essais auxquels on est éligible. Reconnaître aujourd'hui ce droit conduirait, suggère P. Amiel, à desserrer l'étau du paternalisme juridique qui ne permet aux personnes concernées de choisir de participer aux essais que si elles ont eu la chance d'y être invitées.

Soutien de l'INCa aux essais précoces

G.R. Auleley, responsable de la recherche clinique à l'INCa, a rappelé l'enjeu des essais précoces pour le développement des futurs traitements, et donc l'enjeu des débats éthiques sur le sujet. Au chapitre des actions remplies par l'agence sanitaire en application du Plan cancer, G.R. Auleley a cité les 85 essais précoces financés de 2000 à 2011 par le Programme hospitalier de recherche clinique (PHRC). Il a détaillé la constitution du réseau des Centres labellisés INCa pour les essais précoces (les CLIP²), qui vise tout autant à améliorer l'accès à l'innovation qu'à augmenter la visibilité et l'attractivité internationales des centres français de recherche. Le financement des 16 centres labellisés est de 8,75 millions d'euros par an. La collaboration du réseau des CLIP2 avec le National Cancer Institute (NCI) américain est un autre volet du soutien aux essais précoces : dans le dispositif mis en place, le NCI ouvre à la France, par le biais de l'INCa, son appel d'offres pour l'organisation de tests de molécules qui lui sont confiées par des industriels. Une procédure analogue mais directement avec les laboratoires a également été mise en place. G.R. Auleley a également rappelé que les objectifs d'augmentation des inclusions de malades dans les essais cliniques sont explicites, mais ne doivent être atteints que dans le respect le plus strict des règles éthiques.

Une approche nécessairement pluridisciplinaire

Juste répartition des chances et des risques, opportunité équitable d'inclusion ou droit à l'essai, les problématiques soulevées montrent, selon E. Rude-Antoine (Cerses), la pertinence de l'approche interdisciplinaire des essais précoces en cancérologie. Une approche qui vaut plus largement pour les situations biomédicales contemporaines, qui bouleversent les cadres normatifs habituels, et appellent des travaux innovants.

Références bibliographiques

1. "Essais précoces en cancérologie : quelles définitions, quelle justice ?", symposium organisé par l'institut Curie et l'institut Gustave-Roussy avec l'Institut national du cancer, le centre de recherche Sens, Éthique, Société (Cerses) et la chaire de philosophie des sciences biologiques et médicales du Collège de France, Collège de France, Paris, 24 mai 2012.
2. Comité consultatif national d'éthique, avis n° 73 du 26 septembre 2002, "Les essais de phase I en cancérologie". <http://www.ccne-ethique.fr/docs/fr/avis073.pdf>
3. Appelbaum PS, Roth LH, Lidz C. The therapeutic misconception: informed consent in psychiatric research. *Int J Law Psychiatry* 1982;5(3-4):319-29.
4. The Translational Research Working Group (TRWG), National Cancer Institute. Report of the Translational Research Working Group of the National Cancer Advisory Board: transforming

- translation – harnessing discovery for patient and public benefit, final report, DHHS, NIH, NCI. 2007:99. <http://www.cancer.gov/aboutnci/trwg/finalreport.pdf> (consulté le 24 sept. 2012).
5. Constitutional law – substantive due process – en banc D.C. Circuit rejects fundamental right to experimental medications. *Abigail Alliance for Better Access to Developmental Drugs v. von Eschenbach*, 495 F.3d 695 (D.C. Cir. 2007) (en banc), cert. denied, 128 S. Ct. 1069 (2008). *Harv Law Rev* 2008;121(6):1685-92.
 6. Code de la santé publique : articles L 1121-5 à L 1121-8.
 7. Amiel P., *Des cobayes et des hommes : expérimentation humaine et justice*, Paris, Belles Lettres, 2011 ; p. 103.